Die Speichelkörperchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

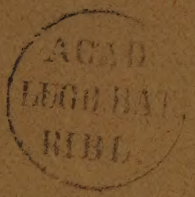
hohen medizinischen Fakultät

der

Ludwig Maximilians-Universität zu München 1907

vorgelegt von

Theodor Gött.



Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. *S. Mollier.*

Die Speichelkörperchen.

Von

Theodor Gött.

Die Speichelkörperchen betrachtete man früher als Abkömmlinge des Epithels der Speicheldrüsen oder ihrer Ausführungsgänge, wenn nicht ihre Existenz im normalen Speichel überhaupt ganz in Abrede gestellt wurde, wie das z. B. von Pflüger in dem 1871 erschienenen Strickerschen Handbuch [*27*] geschah. Erst 1882 trat Stöhr mit der Ansicht auf, die Speichelkörperchen stammten aus dem adenoiden Gewebe der Zungenbalgdrüsen und der Tonsillen und seien nichts anderes als durch den Epithelüberzug dieser Organe durchgewanderte Leukocyten; diese Leukocytendurchwanderung sei etwas völlig Physiologisches, denn sie finde sich bei den verschiedensten Tieren ebenso wie beim normalen Menschen jeden Alters. Stöhrs Auffassung erwies sich als durchaus zutreffend und ist heute allgemein angenommen.

Die Rachen- und die Gaumentonsillen sind seitdem noch häufig nachuntersucht, über die Speichelkörperchen aber keine Angaben gemacht worden. Dass diese Arbeit sich nochmals mit ihnen beschäftigt, hat seinen Grund darin, dass in dieser Frage einige Punkte nicht recht aufgeklärt erscheinen.

Da ich eine zusammenfassende Bearbeitung der Speichelkörperchen sowohl in morphologischer wie biologischer Beziehung in der Literatur nicht finden konnte, so möchte ich an diese Aufgabe in erster Linie herantreten. Was hierüber zerstreut in Lehr- und Handbüchern der Histologie und Physiologie zu erfahren ist, ist nicht viel, auch wenn man die Summe aller dieser Einzeldarstellungen zusammen nimmt. Diese Summe lautet ungefähr so (zusammengestellt aus den Werken von

Stricker (1871), Stöhr (1903), Landois (1900), Eulenburg (1899): Die Speichelkörperchen sind etwa 8—11 μ grosse, runde, hüllenlose Zellen; sie haben einen Kern und ähneln sehr den farblosen Blutkörperchen; ihr Protoplasma schliesst zahlreiche dunkle, d. h. stark lichtbrechende Körnchen ein, welche in exquisiter Weise die sogen. Brownsche Molekularbewegung zeigen; die Zellen selbst sollen zum Teil amöboid beweglich sein. Das ist alles, was von den Speichelkörperchen allgemein gesagt wird; denn über andere, besonders mehr biologische Punkte gehen die Ansichten auseinander. Bei dieser Sachlage wird es angebracht sein, wenn ich zunächst auf die *morphologischen Eigenschaften der Speichelkörperchen* in Kürze näher eingehe.

Die Speichelkörperchen bilden eine von den übrigen im Speichel vorkommenden Zellen wohlgetrennte Gruppe — abgesehen von Mikroorganismen jeder Art finden sich daneben noch die grossen, plattenförmigen Epithelzellen der Mundhöhlenschleimhaut —, obwohl sie eine reiche Mannigfaltigkeit von Formen bieten, die sich hinsichtlich ihrer Grösse, der Zahl ihrer Kerne, der Menge ihres Protoplasmas und hinsichtlich ihrer Färbbarkeit voneinander verschieden zeigen. Man kann aber unter ihnen zwei Zelltypen aufstellen, welche die beiden Extreme einer ununterbrochenen Formenreihe bilden: eine kleine Zellenart mit wenig Protoplasma und wechselnder Form — bald rund, bald oval, bald birnförmig oder in Zipfel auslaufend — und eine vielmals grössere, stets kugelrunde, protoplasmareiche. Die grössere Art ist von fast konstanter Grösse, im Mittel 15,5 μ; Maximum und Minimum weichen nur um sehr wenig von diesem Mittelwert ab. Die kleine Art hat wegen ihrer schwankenden Form auch verschiedene Werte, der Querdurchmesser beträgt etwa 9, der Längsdurchmesser gegen 10,5 μ. Beiden Zelltypen gemeinsam ist die Granulierung des Protoplasmaleibes; es sind zahlreiche kleine Körnchen von der Grösse derjenigen der neutrophilen Leukocyten, im frischen Speichel stets in lebhaft zitternder, oszillierender Bewegung, die erst beim Erkalten desselben nachlässt und endlich aufhört. Ferner stimmen die beiden Zellformen im grossen und ganzen auch bezüglich ihres Kerns überein. Recht selten und nur bei den kleinsten Formen liegt ein einziger, kugliger, ziemlich gut erkennbarer Kern in seinem Zellleib; meist finden sich zwei oder drei,

selten vier, dicht beisammenliegende Kerne, von denen man schwer sagen kann, ob sie untereinander zusammenhängen oder ob sie völlig getrennt und unabhängig voneinander sind. Es liegen, wie man sieht, die gleichen Verhältnisse vor wie bei den zuerst polynukleär, dann polymorphkernig genannten Leukocyten; die Übereinstimmung mit diesen ist bei der grossen Form der Speichelkörperchen überhaupt so völlig, dass beide Zellarten kaum auseinander zu kennen sind. Mir ist bloss der eine Punkt fast regelmässig aufgefallen, dass bei den Speichelkörperchen der polymorphe Kern so ungemein häufig eine zweiteilige oder zweilappige Gestalt aufweist, während bei den Blutleukocyten die drei- und mehrteiligen Formen weitaus überwiegen. Alle diese Verhältnisse lassen sich ohne Schwierigkeit schon am ungefärbten Präparat, d. h. an einem Tropfen frischen Mundspeichels erkennen. Viel klarere Kernbilder erhält man indes nach Zusatz von verdünnter Essigsäure, besonders aber nach einfacher Färbung mit dem gewöhnlichen wasserlöslichen Methylenblau. Nur darf man den Speichel vor der Färbung nicht lufttrocken werden lassen und über der Flamme fixieren, sondern es empfiehlt sich, einen kleinen Tropfen der verdünnten Farblösung zum flüssigen Speichel auf dem Objektträger zuzusetzen; es fallen dann die zahlreichen, durch Eintrocknen und Erhitzen verzerrten Zellformen weg, was Untersuchung und Erklärung wesentlich vereinfacht. Bei der Betrachtung des auf diese Weise gefärbten frischen Speichels ergibt sich noch ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den kleinen und grossen Speichelkörperchen: während nämlich die Kerne der kleinen Zellen sofort nach Zusatz der Farbe tiefblau tingiert sind — gleichmässig dunkel, ohne eine Struktur des Chromatins erkennen zu lassen — bleiben die der grossen Formen vollkommen farblos oder nehmen bloss einen ganz leichten bläulichen Schimmer an.

Das Protoplasma färbt sich bei beiden Zellarten ebensowenig wie die Granula mit Methylenblau. Diese letzteren zeigen vielmehr eine gewisse Affinität zum Eosin und färben sich in einer Kombination von Eosin und Methylenblau — ich benützte das May-Grünwaldsche eosinsaure Methylenblau — leicht rosa bis schmutzig rot an. Ausserdem zeigt sich an den so gefärbten Präparaten, dass bei den grossen Speichelkörperchen die Hauptmasse der Körnchen rings um den meist

exzentrisch gelegenen Kern angehäuft ist, während im peripheren Protoplasma fast keine enthalten sind.

Habe ich mich bei der bisherigen Betrachtung der Speichelkörperchen bloss an die beiden extremen Formen gehalten, so brauche ich nun, um das Gesamtbild zu vollenden, eigentlich nur noch anzufügen, dass zwischen diesen beiden Formen eine Unmenge anderer existieren, die sich von dem Bild des einen oder des anderen in irgend einer Richtung entfernen, stets aber in einer Richtung, die in gerader Linie zum anderen Typus führt. So dürfen wir schon aus dem morphologischen Bild der Speichelkörperchen schliessen, dass sie alle miteinander eine lange Formenreihe bilden, eine Reihe, an deren beiden Endpunkten zwei Zellformen stehen, die sich kaum mehr ähnlich sehen. Nun wissen wir, wie erwähnt, dass die Speichelkörperchen ausgewanderte weisse Blutzellen darstellen; wenn wir demnach versuchen, die Verhältnisse und die Benennungen dieser Blutzellen auf die Speichelzellen zu übertragen, so werden wir ohne weiteres die grosse Form der letzteren als polymorphkernige Leukocyten bezeichnen, während wir für die kleinen einkernigen die Bezeichnung mononukleäre Lymphocyten wählen und für die grosse Mehrzahl der übrigen Formen im Blut kein Analogon auffinden können — sie sind keine rechten Lymphocyten, sind keine rechten Leukocyten, haben von beiden etwas — man könnte sie für Zwischenformen, für Übergangsformen zwischen diesen zwei Kategorien halten.

Nach diesen rein morphologischen Betrachtungen möchte ich an einige Fragen herantreten, die sich mehr auf die *Biologie der Speichelkörperchen* erstrecken.

Es wurde schon in der Einleitung bemerkt, dass man früher die Speichelkörperchen für Epithelzellen hielt, die aus den Speicheldrüsen und deren Ausführungsgängen stammen und beim Sekretionsakt vom ausströmenden Speichel mitgerissen sein sollten. Da man aber wusste, dass gesunde Epithelzellen keineswegs so ohne weiteres aus einem gleichfalls normalen Zellverband losgelöst und weggeschwemmt werden können, so nahmen die meisten Autoren, z. B. Pflüger [*27*], konsequenterweise an, dass im normal abgesonderten Speichel gar keine morphologischen Elemente vorhanden seien, sondern dass die „so-

genannten Speichelkörperchen“ nur dann im Speichel zu finden seien, wenn die Ausführungsgänge der Drüsen z. B. durch eingeführte Kanülen gereizt oder sonstwie „katarrhalisch affiziert“ seien. Wie es kommen konnte, dass Pflüger die in jedem gewöhnlichen Mundspeichel so reichlich vertretenen Zellen übersah, dafür habe ich bloss die eine Erklärung, dass er den gemischten Mundspeichel überhaupt nicht berücksichtigte, sondern nur den unter allen Vorsichtsmassregeln aus den freigelegten Drüsenausführungsgängen aufgefangenen, von dem er nachdrücklich betont, er sei „stets wasserklar und durchsichtig wie ein Tautropfen“. Erst wenn eine Kanüle in den Gang eingeschoben werde, komme eine stark getrübte, an morphologischen Bestandteilen reiche Flüssigkeit zum Vorschein.

Ich bin deswegen etwas näher auf diese Pflügerschen Versuche eingegangen, weil sie uns beweisen, dass im normalen Mundspeichel die Speichelkörperchen nicht aus den Drüsenausführungsgängen bezw. den Drüsen selbst stammen. Es wird ja selbstredend wie an anderen Organen auch ab und zu eine Epithelzelle solch eines Ganges vom Sekret mitgeführt werden können, aber erstens wird das unter normalen Verhältnissen nicht häufig vorkommen und zweitens wird eine solche Zelle sicher als Epithelzelle zu erkennen sein und nicht etwa rund oder oval werden. Es lassen sich ja auch im Harn etwaige Epithelzellen der Nieren oder der Harnwege sofort als solche erkennen und zeigen sich deutlich verschieden von allenfalls anwesenden Leukocyten.

Heute steht die Leukocytennatur der Speichelkörperchen über allem Zweifel. In dem kleinen Taschenbuch von Seifert und Müller [*20*] z. B. ist bei Beschreibung der polynukleären Leukocyten direkt auf die Speichelkörperchen als leicht zu untersuchende Vertreter dieser Form hingewiesen. Wir wissen heute, dass während des ganzen Lebens bei jedem normalen Individuum unablässig aus dem adenoiden Gewebe der Gaumenmandeln und der Zungenbalgdrüsen grosse Mengen von „Leukocyten“ durch die dicke Epitheldecke dieser Organe in die Mundhöhle „durchwandern“; und es ist klar, dass wir diese Zellen dann in entsprechender Menge im Speichel wiederfinden müssen. Das hat Ph. Stöhr nachgewiesen (1882). Was die Bezeichnung „Leukocyten“ anlangt,

so ist sie in diesem Fall im allgemeinsten Sinne zu verstehen. Stöhr hat sie gewählt, wie er später bemerkt (1884), „um nicht der Frage, ob diese Zellen aus dem Blut oder aus der Lymphe stammen, *vorzugreifen*“. Diese Frage hat er dann 1891 dahin entschieden und zwar in Übereinstimmung mit Gullands Resultaten (1896), dass die Leukocytenformen der Tonsillen und der anderen adenoiden Gewebe aus dem Blutgefässsystem hervorgehen, so dass also der Name Leukocyten im weitesten Sinn wohlberechtigt ist. Ich bin jedoch der gleichen Ansicht wie Ribbert (1897), dass die Bezeichnung Lymphocyten oder „lymphoide Zellen“ — ein Ausdruck, den Stöhr selbst in einer seiner ersten Arbeiten (1882) angewandt hat — die richtigere ist. „Denn es handelt sich in der Hauptsache um Lymphocyten, wie Stöhr es ja in seinen Beschreibungen und Abbildungen sehr klar dargestellt hat.“ Es sind eben kleine, fast runde Zellen mit einem einfachen runden, stark tingiblen Kern und einer geringen Menge eines körnchenfreien Protoplasmas. Ich habe, um möglichsten Einblick in die Verhältnisse zu bekommen, selbst noch Schnitte durch die Tonsillen mehrerer Neugeborener angelegt und gefärbt. Die Präparate boten die gleichen typischen Bilder wie die Tonsillen Erwachsener, waren aber durch das Fehlen der Sekundärknötchen und der später so ausgedehnten Epithelverwüstungen weniger kompliziert, so dass die einzelnen Zellformen, auf die ich mein besonderes Augenmerk richten musste, klar hervortraten. Ich fand das ganze adenoide Gewebe ausnahmslos dicht angefüllt mit lauter Lymphocyten, so dass im gefärbten Präparat bloss ihre dunklen Kerne und die hellen der Retikulumzellen zu sehen waren; polynukleäre Leukocyten fanden sich ausschliesslich in den auffallend reichlichen Gefässen (deren Endothelkerne übrigens auch an meinen Präparaten so stark entwickelt waren, wie es v. Schumacher von denen der Lymphdrüsen beschreibt und mit der Durchlässigkeit dieser Gefässwände des adenoiden Gewebes für Zellen in Zusammenhang bringt). Auch unter den massenhaften Zellen, die eben auf der Durchwanderung durch die Epitheldecke begriffen waren, konnte ich trotz allen Suchens keinen einzigen polymorphkernigen Leukocyten sehen; die intensiv gefärbten Kerne der durchwandernden Zellen haben ja allerdings verschiedene Gestalt — birn-, strich-, kommaförmig, auch biskuitförmig

— je nach der Form der Epithellücken und -spalten, welche sie eben passieren. Nie aber bieten sie das Bild von polymorphen, lappigen Kernen, und vor allem: ihr Protoplasmakörper ist klein, kaum erkennbar. Sie ähneln durchaus Lymphocyten. Diese Befunde stimmen mit denen der früheren Beobachter überein — vornehmlich mit sämtlichen Abbildungen über Leukocytenwanderung durchs Tonsillenepithel, die ich bekommen konnte: in den Lehrbüchern von Böhm und Davidoff (1903), von Stöhr (1903), im Koellikerschen Handbuch (1902), in allen betreffenden Stöhrschen Publikationen (1884, 1891 und 1898), endlich in der Rüdingerschen Arbeit (1895) — überall sind bloss Lymphocyten als wandernde Elemente abgebildet.

Nun sind freilich auch Ausnahmen beschrieben, aber immer als Ausnahmen. So hat Stöhr (1884) Formen gefunden, die „ausschliesslich zwischen den Epithelzellen und auf der Oberfläche des Epithels gesehen werden: bald sind diese Kerne unregelmässig gewundene Stränge, die an verschiedenen Stellen Anschwellungen zeigen . . . ., bald haben sie eine drei- und mehrlappige Gestalt. In anderen Fällen treten Bilder zutage, die dem üblichen direkten Kernteilungsschema viel näher kommen: Hufeisenformen, zwei- bis dreigeteilte Kerne . . . . Auffallend ist, dass solche Leukocyten so sehr häufig in Gruppen auftreten, gerade als ob ein von aussen wirkendes Agens diese Veränderungen mit einem Schlage erzeugt hätte.“ Auch Ribbert (1897) hat solche Formen gesehen, bezeichnet sie jedoch als sehr selten und unwesentlich. Umgekehrt Gulland (1896); ihm bedeuten diese Zellen sehr viel, er hat sie offenbar auch häufiger gefunden und hält sie mit Sicherheit für polymorphkernige Leukocyten: „The nuclei are polymorphous, and the cells absolutely indistinguishable from the oxyphile (= neutrophile) leukocytes of the blood.“ Stöhr, der sie erst für direkte Kernteilungs- oder Sprossungsbilder ansah, betrachtet sie später (1890) als absterbende oder abgestorbene Elemente. Eine sichere Beurteilung dieser Formen steht noch aus. Wie dem aber auch sei, das allein charakteristische Element bei der Durchwanderung durchs Epithel sind die mononukleären Lymphocyten.

Es ist allgemein üblich, den Durchtritt von Lymphocyten durchs Tonsillenepithel als „Wanderung bezw. Durchwanderung“ zu bezeichnen,

d. h. also den Lymphocyten eine durchaus aktive Rolle bei diesem Vorgang zuzuschreiben. Andererseits spricht die Mehrzahl der Autoren gerade den Lymphocyten jede oder wenigstens jede ausgedehntere Bewegungfähigkeit ab. Ebner schreibt in Koellikers Handbuch von den Lymphocyten: „Die lebende Zelle zeigt bei längerer Beobachtung nur geringe Änderungen des Umrisses und entbehrt der amöboiden Beweglichkeit fast gänzlich“ — und Ehrlich und Lazarus (1898) gehen sogar so weit, den Lymphocyten auch die geringste Beweglichkeit abzusprechen, während Ribbert (1897) sie allerdings für etwas beweglich ansieht. In neuerer Zeit ist die amöboide Beweglichkeit der Lymphocyten dagegen nachgewiesen worden von Hirschfeld (1901), Almkvist (1902) und Rosin und Bibergeil (1902). Alle diese Autoren betonen aber eine gewisse Langsamkeit und Geringfügigkeit dieser Lokomotionen. Allem Anschein nach erachtete man diese Bewegungsfähigkeit entsprechend der geringen Menge an kontraktiler Substanz so gering, dass sie kaum als der einzige bewegende Faktor beim Durchqueren der breiten Epithelschicht angenommen werden kann und man suchte nach weiteren Hilfsmitteln. Gulland sieht ein solches in der stetigen Exsudation, d. h. der fortwährenden Produktion von neuen Zellen inmitten des adenoiden Gewebes, wodurch die jeweils ältesten, dem Epithel zunächst liegenden durch dessen Spalten durchgepresst würden. Ob dieser Überdruck genügt, das Epithel zu sprengen? Der Blutdruck, der so oft im Körper die Rolle einer vis a tergo zu spielen hat, kann hier nicht beteiligt sein — sonst würden nicht bloss Lymphocyten, sondern alle morphologischen Elemente des Blutes auswandern —, obwohl der grosse Gefässreichtum des adenoiden Gewebes dazu verleiten könnte, ihm eine Bedeutung beizumessen.

Eine andere Kraft, auf die Rüdinger (1895) hingewiesen hat, ist die Muskelkontraktion. Die Tonsillen liegen so eingepasst in der dreieckigen Nische zwischen den vorderen und hinteren Gaumenbogen bezw. zwischen den musculi glosso- und pharyngo palatini, dass sie bei jeder Kontraktion dieser Muskeln, d. h. bei jedem Schluckakt stark zusammengedrückt werden müssen. Dadurch könnten einmal die in den Buchten der epithelialen Spalten angesammelten Lymphocyten in die Mundhöhle vorgedrängt werden; andererseits wäre es vielleicht

auch denkbar, dass dadurch die im Maschenwerk des cytogenen Gewebes unter dem Epithel angesammelten Lymphocyten durch das Epithel bewegt würden, falls das letztere an dieser Stelle aufgelockert und teilweise zerstört erscheint.

Nach den allerneuesten Untersuchungen, die von Wolff und Torday publiziert wurden (1904) und ergeben haben, dass es bei bestimmten Tieren durch Injektion gewisser Substanzen gelingt, ganz aus Lymphocyten bestehende Exsudate zu erzeugen — und zwar in verhältnismässig kurzer Zeit, wäre man vielleicht doch berechtigt, den Lymphocyten beim Durchwandern des Epithels eine völlig aktive Rolle zuzuschreiben, wenn nicht Lazarus gegen diese Versuche den Einwand erhoben hätte, dass eine Zufuhr der Lymphocyten aus der Lymphbahn nicht ausgeschlossen werden könne. Das histologische Bild der wechselnden Formen der *Lymphocyten* im geschlossenen Epithel kann bei dem Vergleich derselben mit den bekannten Bildern wandernder *Leukocyten* zunächst nur im Sinne einer aktiven Ortsveränderung aufgefasst werden und dieser Punkt ist Lazarus, Ribbert u. d. a. gegenüber entschieden zu betonen.

Wir haben z. Z. noch das Recht, annehmen zu dürfen, dass die kleinen Lymphocyten der Tonsillen und der Zungenbalgdrüsen durch ihre eigene Kontraktilität und vielleicht unterstützt von Muskelkontraktionen der umgebenden Teile aus dem adenoiden Gewebe auswandern und durch das Epithel der Mundhöhlenschleimhaut in die Mundhöhle und damit in den Speichel gelangen.[1])

Dann stehen wir vor zwei schwer vereinbaren Tatsachen: jene Zellen, die im Speichel enthalten sind, entsprechen grösstenteils dem Typus der polymorphkernigen Leukocyten; diejenigen, die durchs Tonsillenepithel durchtreten, sind bis auf seltene verzerrte Formen ausnahmslos mononukleäre Lymphocyten; jene sind durchwegs granuliert, diese homogen. Trotzdem müssen diese beiden Zellformen aber in einem sehr engen Zusammenhang stehen; denn einerseits kennen

[1]) Übrigens nehme ich nicht an, dass *sämtliche* Lymphzellen dieser adenoiden Organe auf solche Weise in das Darmlumen gelangen, sondern ich glaube, dass die Mehrzahl derselben in die Lymphbahnen oder auch direkt in die Blutbahn (v. Schumacher [*19*]) einwandert und hier weitergeführt wird.

wir bis heute trotz der genauen histologischen Durchforschung der Mund-, Nasen- und Rachenhöhle und ihrer Schleimhaut keine Stelle, an der normalerweise polymorphkernige Leukocyten in grossen Mengen durchwandern; andererseits müssen wir aber verlangen, die die Tonsillen und Balgdrüsen durchwandernden Zellen in irgend einer Form im Speichel wieder zu finden. Allerdings kann der Einwand, dass eben doch von irgend einer uns noch unbekannten Stelle aus wirkliche Leukocyten in den Speichel übergehen, nicht entkräftet werden und wir dürfen also nicht alle Speichelkörperchen ohne weiteres als identisch mit den Lymphocyten der Tonsillen ansehen. Aber es muss klar ausgesprochen werden, dass die Zahl der im Speichel vorhandenen Speichelkörperchen durch die Zahl der vielleicht an einzelnen Stellen normalerweise durchtretenden *Leukocyten* in die Mundhöhle nicht gedeckt werden kann. Zur Klärung der Frage spricht aber folgender Umstand mit: ich habe schon bei Besprechung der Speichelkörperchen darauf hingewiesen, dass man im Speichel Übergangsformen von den kleinen lymphzellenähnlichen Gebilden in die grossen leukocytenartigen vielfach beobachten kann; beweiskräftiger — das Nebeneinander im Speichel ist ja durchaus kein strikter Beweis für das Nacheinander der Entwickelung — sind jedenfalls Gullands [*6*] Beobachtungen an Tonsillenschnitten. Er fand im adenoiden Gewebe und in den angrenzenden innersten Epithelschichten konstant die kleinen, protoplasmaarmen und ungranulierten Lymphocyten; weiter nach aussen nahmen die Kerne immer vielgestaltigere Formen an und an der äusseren Oberfläche des Epithels zeigten sie sich viellappig wie die Kerne der Leukocyten, der Protoplasmaleib war gewachsen und hatte sich mit neutrophilen Granulis angefüllt. Auf Gullands naheliegende Folgerung, dass sich also die polymorphkernigen Leukocyten aus Lymphocyten zu entwickeln vermöchten, will ich hier nicht eingehen; es genügt festgestellt zu haben, dass *der Übergang von den Lymphzellen der Tonsillen zu polymorphkernigen Speichelkörperchen beobachtet und beschrieben ist.* Es spricht für diesen Formwechsel auch eine einfache Beobachtung: im Speichel, den man rasch nach gründlicher Reinigung und Spülung der Mundhöhle entnimmt, überwiegen an Zahl weitaus die kleineren, Lymphzellen ähnlichen Formen der Speichelkörperchen, während

in später entnommenem vor allem die grossen und grössten Formen zu finden sind, die kleinen dagegen zurücktreten — jedenfalls deshalb, weil die Mehrzahl der kleinen nun Zeit gehabt hat, sich in die grösseren zu verwandeln.

Nun stehen wir vor der Alternative: ist dieser Umwandlungsprozess als Zeichen einer aufsteigenden oder einer zum Zelltod führenden Entwickelung aufzufassen? Mit anderen Worten: Entwickeln sich die Lymphocyten der Tonsillen und der Balgdrüsen beim Zusammentreffen mit dem Speichel zu echten polynukleären Leukocyten oder sind alle Veränderungen — die Vermehrung der Zellsubstanz, die Teilung des Kerns, die Granulabildung — nur Zeichen des Absterbens, des Todes? Dass der Speichel Veränderungen nach der einen oder anderen Richtung hervorzubringen imstande wäre, ist wohl anzunehmen. Er bietet mit seinem bedeutenden Wassergehalt, seinem relativen Reichtum an Kalisalzen und seiner täglich periodisch schwankenden sauren bis basischen Reaktion (Kraus 1902) so veränderte Lebensbedingungen für die Zellen dar, dass man an ihnen wohl auch mehr oder weniger veränderte Lebenserscheinungen erwarten darf. Und wir müssen diesem durchaus nicht indifferenten (wohl hypotonischen) Medium ohne Zweifel nicht nur die Veränderungen an den Speichelkörperchen selbst zuschreiben, sondern auch diejenigen an den „durchwandernden" Zellen, die ja in dem durchlöcherten und zerfetzten Epithel der Tonsillen Erwachsener sicherlich schon während ihres Durchtritts mit dem Speichel in Berührung kommen. So erklärt es sich auch, dass ich an den von mir untersuchten Tonsillen von Neugeborenen mit ihrer intakten Epitheldecke nirgends die von Stöhr und Gulland beschriebenen Kernformen gefunden habe. Der Speichel ist also „das von aussen wirkende Agens" Stöhrs, das die atypischen Formen hervorbringt.

Die Frage, ob die grösseren Speichelkörperchen wahre polynukleäre Leukocyten sind, führt auf ein sehr heikles Gebiet; denn im ganzen Bereich der Hämatologie existiert kaum eine Streitfrage von so grundlegender Bedeutung als die, ob Lymphocyten in Leukocyten übergehen können, d. h. ob beide bloss verschiedene Entwickelungsstadien einer einzigen Grundform darstellen oder ob sie durchaus getrennte Formen sind.

Rein morphologisch betrachtet haben die grösseren Formen der Speichelzellen — und nur um diese handelt es sich jetzt — eine so täuschende Ähnlichkeit mit den polymorphkernigen Leukocyten, dass sie allgemein als solche angesehen werden. Setzt man zu einem Tropfen Blut etwas Wasser zu, so „werden die Leukocyten kugelig, sie stellen ihre amöboiden Bewegungen ein, während in der durchsichtiger gewordenen, nun auch den Kern zeigenden, etwas gequollenen Zelle die Körnchen tanzende Bewegungen ausführen. Solchen durch Wasserwirkung veränderten Leukocyten gleichen die im Speichel als Speichelkörperchen bekannten Gebilde“ — Ebner in Koellikers Handbuch [*9*]. Fast ebenso beschreibt Uhlmann [*28*] den Einfluss von Wasserdämpfen auf Froschblut. Interessant ist seine Bemerkung, dass sich dabei im Innern der zu Kugeln angeschwollenen weissen Blutkörperchen deutlich drei bis vier Kerne zeigten. Ausser der rein äusserlichen Ähnlichkeit spricht vielleicht noch ein weiterer Umstand für die Identität unserer Speichelzellen mit den polynukleären Leukocyten: der gewöhnliche Mundspeichel gibt auf Zusatz von Guajaktinktur eine sehr deutliche Blaufärbung; nun hat E. Meyer [*12*] nachgewiesen, dass diese Bläuung der Tinktur *ohne* Gegenwart von Superoxyden einem durch Wasser — also auch durch Speichel — auslaugbaren Ferment zukommt, das sich nach seinen Untersuchungen nur in den neutrophilen Leukocyten findet, niemals jedoch in den Lymphocyten. Allerdings ist keineswegs nachgewiesen, dass dies Ferment gerade aus den Speichelkörperchen stammt. Schwerer dürfte jedenfalls die Tatsache ins Gewicht fallen, dass die Zellen des Speichels nicht mehr die Farbreaktionen der gewöhnlichen Lymphocyten geben. Es ist nach Michaelis und Wolff [*14*] überhaupt sehr schwer, wenn nicht unmöglich, die Lymphzellen hämatologisch sicher als solche zu erkennen. Als die beiden Hauptkriterien für die Lymphocytennatur gelten die Basophilie des Lymphocytenprotoplasmas und die Rotfärbung des Protoplasmas bei Anwendung von Methylgrün-Pyronin, einer von Rosin und Bibergeil empfohlenen Kombination [*17*]. Diese beiden Methoden versagen bei den Speichelkörperchen vollständig; nur in wenigen Fällen färbte sich einmal ein Zellleib der kleinsten Form etwas stärker mit Methylenblau an; Rotfärbung fand ich nie. Das Protoplasma der Speichelkörperchen

scheint eben schon so verändert zu sein, dass es diese Reaktionen normaler Lymphocyten nicht mehr hervorbringen kann.

Jedenfalls wissen wir von denjenigen Speichelkörperchen, die aus den adenoiden Organen stammen, aus ihrem Entwickelungsgang, dass sie Lymphocyten sind, einigen wenigen können wir's auch ansehen. Und wir fanden, dass diese im Speichel sich umwandeln in Formen, die uns als polymorphkernige Leukocyten imponieren. Dass die letzteren aber auch tatsächlich Leukocyten sind, kann man nicht mit Sicherheit behaupten; manches spricht dafür und manche früheren Autoren — freilich nur Histologen, denen die scharfe Trennung beider Gruppen auf Grund von unzuverlässigen Merkmalen nicht so am Herzen lag wie Ehrlich und der klinischen Schule — standen nicht an, hier den Beweis für den Übergang von Lymphocyten in Leukocyten als geliefert zu betrachten: ich weise hier bloss auf Gulland und seine schon erwähnten Befunde hin. Dieser Beweis ist aber darum keineswegs zwingend, weil der Einwand nicht zurückgewiesen werden kann, dass die Speichelkörperchen samt und sonders in Degeneration begriffen, ja vielleicht schon abgestorben sind.

Sind denn die Speichelkörperchen lebende oder sterbende oder tote Zellen? Ich habe vergebens nach Bewegungserscheinungen an ihnen gesucht, den sichersten Zeichen des lebenden Protoplasmas. Indes berichten z. B. Pflüger [*27*] und J. Munk (in Eulenburgs Realenzyklopädie [*5*]), dass die Speichelkörperchen „zum Teil" amöboid beweglich seien. Zur Probe der Bewegungsfähigkeit griff ich zum Experiment und wählte die von J. Arnold (1887) geübte Methode mit Hollundermarkstückchen. Ich nahm möglichst dünne, vorher ausgekochte und ausgetrocknete Stückchen von Hollundermark in den Mund und liess sie auf der Zunge so ruhig, als es ging, in steter Berührung mit dem Speichel liegen. Nach zwei, drei und vier Stunden wurden Stückchen herausgenommen, vorsichtig in Wasser getaucht, um aussen aufliegende Zellen jeder Art zu entfernen, und dann mit dem Rasiermesser geschnitten. Niemals gelang es mir, Speichelkörperchen im Innern der Maschenräume des Markes nachzuweisen, auch nicht in den alleräussersten Schichten desselben.

Nur eine einzige Art von Bewegungserscheinungen ist an allen

Speichelzellen fast stets zu sehen, die Molekularbewegung der kleinen Körnchen im Zellleib. Diese Bewegung spricht aber durchaus nicht für das Leben der Zellen, in denen sie stattfindet, sondern nach den jetzigen Anschauungen eher für ihren Tod. Es findet sich zwar noch in der 10. Auflage von Landois Lehrbuch der Physiologie [*11*] die Bemerkung, dass die Speichelkörperchen „als Lebenserscheinung die sog. Molekularbewegung zeigen . . ., die mit dem Absterben der Zellen erlischt." Man scheint aber jetzt allgemein anderer Ansicht zu sein, indem man die Brownsche Molekularbewegung als „eine rein passive Bewegung auffasst, die hervorgebracht wird durch die fortwährenden kleinen Stösse, welche die anprallenden Flüssigkeitsteilchen auf die kleinen Körnchen ausüben. Einen treffenden Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liefert die Tatsache, dass die Molekularbewegung mit zunehmender Temperatur der Flüssigkeit an Intensität gewinnt" (Verworn [*29*]). Dementsprechend sehen wir an den Speichelkörperchen die Bewegung dann abnehmen und erlöschen, wenn der Speichel auf dem Objektträger erkaltet. So spricht speziell bei den Speichelkörperchen die Molekularbewegung nicht für ihre Lebendigkeit.

Ausser den Bewegungserscheinungen hat man neuerdings als Ausdruck des Zellenlebens das Fehlen jeder Affinität des Kerns zu Farbstoffen angesprochen, da man noch keinen Fall kennt, wo sich ein unzweifelhaft lebender Kern hätte färben lassen — Michaelis (1902). Es zeigt sich nun bei den Speichelkörperchen die schon früher erwähnte eigentümliche Erscheinung, dass sich die Kerne der grössten Formen bei Zusatz von basischen Farbstoffen gar nicht oder kaum merklich tingieren, während die aller übrigen Formen eine sehr starke Färbung annehmen. Gerade die grossen Zellen sind aber das Endglied der Formenreihe, die der in den Speichel gelangende Lymphocyt durchläuft; sie sind jedenfalls älter und schon länger mit dem Speichel in Berührung als die kleineren Formen. Wenn also im Speichel noch lebende Zellen vorhanden sind, so müssen sie unter den kleineren Formen gesucht werden, und diese müssten dann nach der Theorie von der vitalen Unfärbbarkeit des Zellkerns farblose Kerne aufweisen. Dies ist aber nicht der Fall, sondern gerade die letzteren Kerne färben sich stark mit den gewöhnlichen Kernfarbstoffen. Die Unfärbbarkeit der

in Frage stehenden Kerne darf uns also nicht als Ausdruck ihres Lebens gelten, sondern wir haben sie anzusehen als Zeichen der vorgeschrittenen Degeneration, wie sie Gumprecht unter dem Namen der Hypochromatose beschreibt (1896): „Das Kerngerüst wird mehr und mehr homogen . . ., während das Verschwinden des Chromatins unaufhaltsam fortschreitet. Die Kerne sehen also lange Zeit ziemlich normal aus, nur blass und verwaschen strukturiert . . . Zu diesem Typus gehört die Degeneration der mononukleären Lymphocyten.“ Da ausserdem Rosin und Bibergeil [*17*] nachgewiesen haben, dass sich „der lebende Leukocyt (hier auch = Lymphocyt) anfangs mit Methylenblau nicht färbt, sondern erst, wenn mehr oder minder deutliche Erscheinungen des Absterbens vorhergegangen sind“, so können wir auch die übrigen Speichelkörperchen als schon im Absterben begriffen ansehen.

Nach diesen Ausführungen dürfen wir annehmen, dass die Lymphocyten im Speichel einem sofort einsetzenden (Speichelkörperchen im Tonsillenepithel) und allmählich weiterschreitenden Degenerationsprozess anheimfallen.

Dieser Degenerationsprozess aber stellt den hauptsächlichsten Einwand dar, der gegen die Auffassung der grossen Speichelkörperchen als polymorphkernige Leukocyten angeführt werden kann. Denn man kann nun alle Veränderungen, welche die Ähnlichkeit mit diesen bedingen, als Degenerationszeichen hinstellen. So erklärt sich die Vergrösserung des Zellleibes jedenfalls zu einem bedeutenden Teil als einfacher Quellungsvorgang in dem wasserreichen Speichel; die Teilungs- oder Knospungserscheinungen am Kern lassen sich als eine Form der Karyorrhexis bezeichnen, besonders wenn man sich der erwähnten Versuche Uhlmanns (1896) erinnert, der nach Wasserzufuhr zu Froschblut in den normalerweise einkernigen Leukocyten drei bis vier Kerne fand. Was schliesslich die Granulabildung anlangt, so ist sie nach Verworn (1904) als Nekroseerscheinung in vorher ganz körnchenfreien Protoplasmamassen häufig anzutreffen und unter dem Namen des „körnigen Zerfalls“ bekannt. Ob und wie weit diese Einwände stichhaltig sind, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls wird es kaum gelingen, sie zu widerlegen und den sicheren Nachweis zu erbringen, dass die grossen Formen der Speichelkörperchen echte polymorphkernige Leukocyten sind.

Um zu sehen, wie sich das Experiment zu diesem Ergebnis stellt, brachte ich Speichel in der feuchten Kammer in den Thermostaten und setzte ihn hier einer Temperatur von 35—36° C. aus, die der so wechselnden der Mundhöhle am nächsten kommen dürfte. Ich erwartete, offen gestanden, dass nach einiger Zeit, vielleicht ein paar Stunden, fast nur die ganz grossen Formen der Speichelkörperchen vorhanden sein würden auf Kosten der kleineren Elemente, ähnlich wie ja auch in der Mundhöhle nach tüchtigem Ausspülen zuerst die kleinen Formen, nach einiger Zeit aber die grossen in der Mehrzahl sind. Zu meiner Überraschung fand ich aber, dass in einem Speichel, der gleich nach der Entnahme aus dem Munde eine grosse Menge von solchen Endformen der Speichelkörperchenreihe enthalten hatte, schon nach zwanzig Minuten keine einzige dieser grossen Formen mehr zu finden war, während die kleineren in Form und Zahl unverändert blieben. Erst von der zwölften Stunde an begannen auch sie zu verschwinden, ohne aber dabei den Typus der grossen Elemente anzunehmen, sondern indem sie ihren pyknotisch veränderten Kern ausstiessen und zerfielen. Offenbar erfüllen feuchte Kammer und Brutofen doch nicht ganz die Bedingungen, unter welchen sich in der Mundhöhle die kleinen Speichelelemente in die grossen verwandeln können. Diese Bedingungen waren sogar so wenig erfüllt, dass bestimmte Zellformen zugrunde gehen mussten, Zellformen, die jedenfalls weniger widerstandsfähig waren als die anderen, die zu schwach, die degeneriert waren — und das waren die grossen leukocytenähnlichen Elemente.

So spricht auch diese Beobachtung dafür, dass die Speichelkörperchen einem Degenerationsprozess zum Opfer fallen und dass gerade die Formen, die sich durch täuschende Ähnlichkeit mit den polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten des Blutes auszeichnen, die degeneriertesten und geschwächtesten sind.

Die ganze vorliegende Untersuchung hat also, kurz zusammengefasst, folgendes ergeben:

Die Speichelkörperchen stammen, soviel bis jetzt bekannt ist, aus dem adenoiden Gewebe der Tonsillen und der Zungenbalgdrüsen. Aus diesen Organen wandern sie als kleine, einkernige *Lymphocyten* aktiv aus und gelangen durchs Epithel der Mundhöhle in den Speichel.

Sobald sie mit diesem in Berührung kommen, beginnen sie sich zu verändern, ihr Protoplasma quillt langsam auf und füllt sich mit kleinen Körnern an, welche denen der neutrophilen Leukocyten zu entsprechen scheinen; ihr bisher einfacher Kern zerfällt in zwei oder mehr kugelförmige Kerne, so dass schliesslich eine Zellform resultiert, welche einem gewöhnlichen polymorphkernigen Leukocyten sehr gleicht und bisher auch als solcher betrachtet wurde.

Dass auch echte polymorphkernige neutrophile Leukocyten in den Speichel übergehen, kann nicht ausgeschlossen werden. Sicher ist aber, dass die aus den adenoiden Organen stammenden Lymphocyten sich als Speichelkörperchen zu leukocytenartigen Formen umbilden — ein Prozess, der auf einer durch den Speichel veranlassten Degeneration beruht. Sicher ist auch, dass z. Z. keine histologische Beobachtung zur Annahme berechtigt, dass die grosse Zahl der Speichelkörperchen in der Mundhöhle ausschliesslich aus eingewanderten neutrophilen Leukocyten hervorgehe.

Der Zweck dieser Arbeit war vor allem, die jetzige Sachlage klarzustellen und damit die Grundlage für folgende experimentelle Untersuchungen zu gewinnen, welche zur befriedigenden Lösung dieser Frage unentbehrlich erscheinen.

Herrn Professor Dr. Mollier spreche ich für die Zuweisung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben meinen ergebenen Dank aus.

Literatur.

1. Almkvist, J., Über die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. Virch. Archiv. Bd. 169. 1902.
2. Arnold, J., Über Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 30. 1887.
3. Böhm und v. Davidoff, Lehrbuch der Histologie. 1903.
4. Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. In Nothnagels spezieller Pathol. u. Therapie. 8. Bd. 1. Teil. 1898.
5. Eulenburgs Realencyklopädie. 1899.
6. Gulland, G. L, On the Granular Leukocytes. The Journal of Physiologie. Vol. XIX. 1896.
7. Gumprecht, Leukocytenzerfall im Blut bei Leukämie. Deutsch. Archiv f. klinische Medizin. 1896.
8. Hirschfeld, H., Sind die Lymphocyten amöboider Bewegung fähig? 1901.
9. Koelliker, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 1902.
10. Kraus, F., Die Erkrankungen der Mundhöhle. In Nothnagels spezieller Pathol. u. Therapie. 10. Bd. 1. Teil. 1902.
11. Landois, L., Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1900.
12. Meyer, E., Beiträge zur Leukocytenfrage. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 35. 1903.
13. Michaelis, L., Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen. 1902.
14. Michaelis, L. und Wolff, A., Die Lymphocyten. Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 38. 1901.
15. —, Über Granula in Lymphocyten. Virch. Archiv. Bd. 167. 1902.
16. Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virch. Archiv. Bd. 150. 1897.
17. Rosin und Bibergeil, Ergebnisse vitaler Blutfärbung. Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 3 u. 4. 1902.
18. Rüdinger, N., Über Leukocytenwanderung in den Schleimhäuten des Darmkanals. Sitzungsberichte der math.-phys. Klasse der k. bayr. Akademie der Wissensch. Bd. 25. 1895.
19. v. Schumacher, Über Phagocytose und die Abfuhrwege der Leukocyten in den Lymphdrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 54. 1899.
20. Seifert-Müller, Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. 1904.
21. Stöhr, P., Lehrbuch der Histologie. 1903.
22. —, Zur Physiologie der Tonsillen. Biolog. Centralblatt. 1882.
23. —, Über Mandeln und Balgdrüsen. Virch. Archiv. Bd. 97. 1884.
24. —, Die Mandeln und ihre Entwicklung. Correspondenzblatt f. Schweizer Ärzte. Jahrgang 20. 1890.

25. —, Die Entwicklung des adenoiden Gewebes, der Zungenbälge und der Mandeln des Menschen. Festschr. zur Feier des 50jährigen Doktorjubiläums der Professoren Nägeli und Koelliker. 1891.
26. —, Über die Entwicklung der Darmlymphknötchen und die Rückbildung der Darmdrüsen. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 51. 1898.
27. Stricker, S., Handbuch der Lehre von den Geweben. 1871.
28. Uhlmann, A., Über die morphologische Wirkung einiger Stoffe auf weisse Blutkörperchen. Beiträge zur pathol. Anat. u. zur allgem. Pathol. Bd. 19. 1896.
29. Verworn, M., Allgemeine Physiologie. 1904.
30. Wolff, A. und v. Torday, A., Über die experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 49. 1904.

Lebenslauf.

Theodor Gött, geboren am 3. November 1880 zu München als Sohn des Gymnasialrektors Dr. *Georg Gött,* besuchte das Wilhelmsgymnasium zu München, das er 1900 mit dem Reifezeugnis verliess. Seine ganze Universitätszeit verlebte er in *München,* mit Ausnahme des 6. Semesters, in welchem er die Universität zu *Göttingen* besuchte. Die medizinische Vorprüfung bestand er im Juli 1902, die ärztliche Prüfung Ende Juni 1905.

Buchdruckerei Richard Hahn (H. Otto), Leipzig.